

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-005769

(43)Date of publication of application : 17.01.1977

(51)Int.Cl.

C07D403/04
// A61K 31/415
(C07D403/04
C07D207/14
C07D235/26)

(21)Application number : 50-082156

(71)Applicant : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD

(22)Date of filing : 02.07.1975

(72)Inventor : SHIRAKI MASAMI
KOTANI AKIJI

(54) PREPARATION OF 3-SUBSTITUTED PYROLIDINE DERIVATIVES

(57)Abstract:

PURPOSE: 3-Substituted pyrrolidine derivatives useful as drugs having analgesic, antiinflammator and central actions are prepared from the corresponding Nbenzyl compounds, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

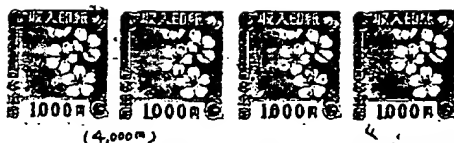
[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY



(4,000円)

特 許 願 (特許法第38条ただし書
の規定による特許出願)

昭和50年1月2日

特許庁長官 齋藤 英 雄 殿

1. 発明の名称

3-置換ピロリジン誘導体の製造法

1. 特許請求の範囲に記載された発明の数 1

2. 発明者

住 所 大阪府大阪市天王寺区南船場5番地の3

氏 名 沼 本 茂 色 (ほか 1 名)

3. 特許出願人

住 所 大阪府東区平野町3丁目35番地

名 称 吉 富 製 薬 株 式 会 社

(672) 代表者 田 坂 元 祐

4. 代理人 〒541

住 所 大阪府東区平野町3丁目35番地

吉 富 製 薬 株 式 会 社 内

氏 名 弁 理 士 (6630) 高 宮 城 勝

5. 添付書類目録

各41) 明 細 書 1 通

特 許 委 任 状 1 通

(3) 特許願副本 1 通

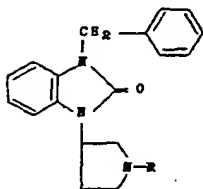
明 細 書

1. 発明の名称

3-置換ピロリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

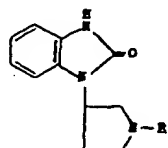
① 一般式



〔式中Rは水素またはベンジル基を示す。〕

で表わされる化合物に、ナトリウムを作用させる

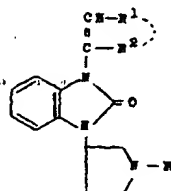
ことを特徴とする、一般式



〔式中Rは前記と同様である。〕

で表わされる3-置換ピロリジン誘導体の製造法。

② 一般式



〔式中Rは水素またはベンジル基を、R¹, R² は

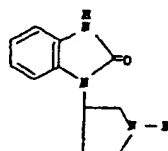
同一または異なつて、水素またはアルキル基を示

すか、あるいはR¹, R²は互いに連結してアルキ

レン基を形成する基を示す。〕

で表わされる化合物を、酸性条件下で加水分解反

応に付することを特徴とする、一般式



①9 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 52-5769

④3公開日 昭52.(1977) 1.17

②1特願昭 50-82/56

②2出願日 昭50.(1975) 7.2

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 5921 44

6804 44 5921 44

7043 44

5921 44

⑤日本分類

16 E363

30 G133.21

30 H11.5

30 H11

30 H22

⑤Int. Cl²

C07D403/04A

A61K 31/415

(C07D403/04)

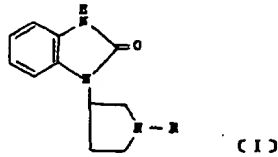
C07D207/14

C07D235/26)

〔式中Rは前記と同義である。〕

て表わされる3-置換ピロリジン誘導体の製造法。

1. 発明の詳細な説明
本発明は、一般式



〔式中Rは水素またはベンジル基を示す。〕

て表わされる3-置換ピロリジン誘導体の製造法に関する。

一般式〔I〕の化合物は、鎮痛作用、中枢神経作用、抗炎症作用などを有し、医薬として有用である。またR¹がベンジル基の化合物は、接触還元により、R¹が水素の化合物に等化されるほか、ベンゾイミダゾリン族の3位の置換に種々の置換基を導入することにより、種々の医薬として有用

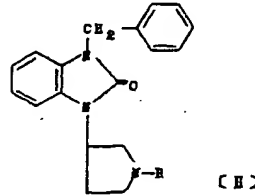
な化合物に等化することができる。さらにR¹が水素

の化合物は二個の二置置基に同一または異なる置換基を導入することが可能であり、種々の医薬として有用な化合物に等化することができる。

かかる有用な化合物〔I〕は、本発明に従つて、次の方法で製造される。

方法1

一般式



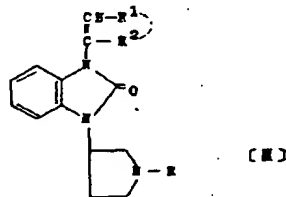
〔式中Rは前記と同義である。〕

て表わされる化合物にナトリウムを作用させる方法。

本方法は、通常液体アンモニア中で実施されるが、必要に応じて、炭化水素類（トルエン、キシレンなど）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、モノグリム、ジメチル、テトラヒドロフランなど）を併用してもよい。ナトリウムは当量以上、一般に数倍当量を用いる。反応の終点はナトリウムの青色が消えないこととで認識される。反応は数十分ないし数時間で完了する。反応後はアンモニアを留去し、水を加えて、中和し、適当な溶媒で抽出し、目的物を単離する。

方法2

一般式



〔式中Rは前記と同義を、R¹, R²は同一または異なる基、水素またはアルキル基（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）を示すが、あるいはR¹, R²は互いに連結してアルキレン基（トリメチレン、テトラメチレンなど）を形成する基を示す。〕

て表わされる化合物を酸触媒の存在下に加水分解する方法。

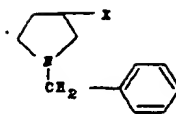
本法で用いられる酸触媒としては、硫酸、硝酸、パーフルオロエンスルホン酸、ノタンズルホン酸、ギ酸、酢酸、強酸性イオン交換樹脂などがあり、化合物〔III〕に対して当量以上用いる。反応はこれら酸触媒の存在下で、水、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなど）、酸類（塩酸、酢酸、ギ酸など）、アミド類（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、

1字訂正

ホルムアミドなど)、エーテル類(ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン類(アセトンなど)の単一、あるいはこれらの混合溶液中、室温ないし用いる溶媒の沸点付近の温度で、数十分ないし数時間で完結する。反応後は目的物を酸付加塩として単離するか、酸分を中和して遊離塩基として単離する。

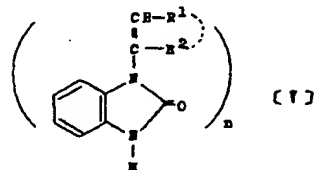
方法1および2にかいて、一般式(1)の目的化合物を遊離塩基として単離した場合には、硫酸、硫酸、リン酸などとの無機酸塩として、またはマレイン酸、フマル酸、コハク酸、シロウ酸、酒石酸、クエン酸、ヘフトルエンスルホン酸、ノタンスルホン酸などとの有機酸塩とすることができ

る。なお、一般式(1)の原料化合物は、一般式



(II)

で表わされる化合物と、一般式



(I)

で表わされる化合物とを反応させ、Rが水素の化合物を所望する場合には、ついで生成する化合物を接触還元することにより還元される。ここでR¹, R²は前記と同義を、Xは活性基(ハロゲン(Cl, Br, Iなど)、アルキルスルホニルオキシ(メチルスルホニルオキシなど)、アリールスルホニルオキシ(フェニルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニルオキシなど)など)を、Mは水素また

は金属原子(Mg, Zn, Li, Na, Cu, Ag, Hgなど)を示すか、または多価金属原子とアニオン(ハロゲン/アニオン(Cl⁻, Br⁻, I⁻など)、ヒドロキシアニオン、シアノアニオン、ニトロアニオンなど)との錯合体を示し、Rは、Mで示される原子の原子価、あるいはMが多価金属原子とアニオンとの錯合体を示す場合には、金属の原子価数よりアニオンの価数を引いた値を示す。

反応は溶液中で行なわれ、溶媒としては、水、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ノルマルセロソルブなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、エーテル類(ジブチル、モノブチル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレン、リグロイ

ン、ソルベントナフサなど)、ハロ炭化水素類(クロロホルム、四塩化炭素、ジクロルエタンなど)、アミド類(ジノチルホルムアミド、ジノチルアセトアミド²⁵)、スルホキシド類(ジノチルスルホキシドなど)の単一あるいはこれらの混合溶液があげられる。反応温度は室温ないし150℃の範囲、好ましくは80~120℃であり、原料は当量か、一方を少量利用するのがよい。反応は数十分ないし数時間行えば十分である。

Mが水素の場合には、脱炭素としてアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルコラート(ナトリウムノチラート、ナトリウムエチラート、カリウム第三ブチラートなど)、アミン(ピリジン、キノリン、ピコリン、

トリエチルアミンなど)の存在下で反応は実施される。

反応終了後は、目的物(一般式(Ⅱ)において、Rがベンジル基の化合物)は遊離塩基として、あるいは塩酸、硫酸などの無機酸との塩として、さらにヒュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸などの有機酸塩として単離される。

かくして得られる化合物は、接触還元による脱ベンジル化反応により、Rが水素の化合物に導くことができる。還元反応は、パラジウム、白金などの触媒(触媒としてはこれらの単体のほか、ケイソウ土、活性炭、白土などの担体に付着させたもの、または酸化物、塩化物などとしても用いられる)の存在下で、水、アルコール類、酢酸などの溶媒中、常圧1~100気圧程度の範囲で行なわれる。反応は、常温ないし150℃程度の

範囲で、数十分ないし数時間で完了する。反応に際しては通常、助剤として、硫酸、酢酸などの酸を反応系に加える。

—以下余白—

実施例(原料化合物(Ⅱ)の調製例)

1-ベンジル-3-ヒドロキシ-ピロリジン 2.7 g、水酸化ナトリウム50%パラフィン混合物4.8 gをベンゼン150 mlに加え、90分間かくはん撹拌した。水冷下にトシルクロリド19.1 gを加えて、室温下に16時間かくはんし、水100 mlにて二回洗、苳硝にて脱水後減圧下濃縮し、1-ベンジル-3-β-トリルスルホニルオキシ-ピロリジンの粗製体を抽出物として得た。

ジノタルカルムアミド200 mlに1-イソプロペニル-2-オキソ-ベンズイミダゾリン17.4 g、水酸化ナトリウム50%パラフィン混合物4.8 gを加え60℃で1時間かくはんし、1-イソプロペニル-2-オキソ-ベンズイミダゾリンのナトリウム塩溶液を得た。60℃でかくはん下、先に調製したトシルエステルを50分で滴下し、

60-110℃で3時間かくはんし、のち減圧下に濃縮し、残留物を水500 ml、ベンゼン200 mlで分配し、水層はさらにベンゼン150 mlにて二回抽出し、有機層を合せ、苳硝脱水後、減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルム-メタノール30:1混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、淡黄色油状物として、1-ベンジル-3-(1-イソプロペニル-2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ピロリジンを得た。得量は19.1 g、収率は51%であつた。

$n_D^{25} = 1.5743$

なお、一般式(Ⅱ)の化合物も同様にして調製される。

以下に実施例により、本発明をより一層具体的に説明する。

実施例1

1-ベンジル-3-(1-ベンジル-2-オキ
 ソ-3-ベンズイミダゾリル)ピロリジン14
 gをトルエン20mlに溶解し、液体アンモニア2
 00mlに加え、はげしくかくはんしながらナトリ
 ウムの細片17gを10分で加えた。青色が消え
 るまで塩化アンモニウムを加えたのち、アンモニ
 アを留去し、残留物に水300mlを加えて、完全
 に溶解するまで濃硫酸を加え、ついで重曹にて中
 和した。ベンゼン150mlにて三回抽出し、有機
 層を合せて、芒硝にて脱水し、減圧下に濃縮した。
 残留物にイソプロピルエーテル50mlを加えてこ
 すると結晶化した。氷冷し、口取すれば、7.3g
 の淡黄色結晶として1-ベンジル-3-(²オキ
 キソ-1-ベンズイミダゾリル)ピロリジンを
 得た。
 融点114-116℃(イソプロピルエーテル)

1-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ピロリジ
 ンのしゅう量20.1gを得た。融点217-2
 18℃(分解)。(イソプロパノールより再結す
 れば、融点222-223℃(分解)を示した。)

収率68.6%

実施例3

1-ベンジル-3-(1-イソプロペニル-2
 -オキソ-3-ベンズイミダゾリル)ピロリジ
 ン9.1gをメタノール20mlに溶解し、濃硫酸
 50ml、水200mlを加えて8時間濃縮し、氷冷
 後、重曹にて中和し、ベンゼン150mlにて三回
 抽出し、有機層を合せて、芒硝にて脱水後減圧下
 に濃縮すれば、目的の1-ベンジル-3-(2-
 オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ピロリジン
 11.1gを得た。 収率71%

代理人 弁護士 高宮 敏 郎

り再結すれば融点116-117℃を示した。)

収率67.5%

実施例2

3-(1-ベンジル-2-オキソ-3-ベンズ
 イミダゾリル)ピロリジン29.3gを液体アン
 モニア250mlに加え、はげしくかくはんなが
 ら、ナトリウムの細片8.5gを40分で加え、1
 0分かはんし、塩化アンモニウム少量を加えた
 のちアンモニアを留去した。残留物に水200ml
 を加えて、濃硫酸にて一たん酸性とし、次に重曹
 にて中和し、減圧下、完全に濃縮した。残留物を
 ソックスレー装置にとり、イソプロパノール20
 0mlにて24時間抽出後、一室室温下に抽出液を
 放置し、析出する不溶体を口去し、これにしゅう
 量0.9gをイソプロパノール40mlに溶解した液
 を加え、氷冷すれば、無色結晶として、3-(2

6. 前記以外の発明者

住 所 福岡県筑上郡古賀町大字広津 1336

氏 名 小 谷 芳 雄

155

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS



☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS



☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT



☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.